

## ⑪ 公開特許公報 (A) 平1-117825

⑫ Int.Cl. A 61 K 47/00	識別記号 3 3 8 3 4 0	府内整理番号 U-7417-4C C-7417-4C C-7417-4C	⑬ 公開 平成1年(1989)5月10日 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)
------------------------------	------------------------	---	---

⑭ 発明の名称 鼻くう、副鼻くう投与用製剤及びその使用方法並びにその形状及び使用器具

⑮ 特願 昭62-272595  
⑯ 出願 昭62(1987)10月28日

⑰ 発明者 澤井 喜一 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内  
⑰ 発明者 黒野 昌庸 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内  
⑰ 発明者 加藤 文吉 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内  
⑰ 出願人 株式会社三和化学研究所 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

## 明細書

## 1. 発明の名称

鼻くう、副鼻くう投与用製剤及びその使用方法並びにその形状及び使用器具

## 2. 特許請求の範囲

(1) 全身作用を目的とした医薬品と吸収制御剤局所刺激除去剤と賦形剤からなる固形剤形態を有し、鼻くう内で賦形剤が溶解する事により鼻くう粘膜より薬剤が吸収され全身作用を呈するよう調製された鼻くう、副鼻くう投与用製剤。

(2) 全身作用を目的とした医薬品が、インシュリン、カルシトニン、インターフェロン、セラチオペアチダーゼ等のペプチド系物質あるいはニトログリセリン、クロニジン、ニフェジピン、等循環器系作用物質、あるいはシアゼバム、ニトラゼバム等精神神経作用薬あるいはエビネフィリンイソプロテレノール、アミノフィリン等呼吸器系作用薬あるいはベニシリン、セファロスボリン系抗生物質である事を特徴とする特許請求の範囲第1項記載の鼻くう、副鼻くう投与用製剤。

(3) 吸收制御剤がサイクロデキストリン、乳糖カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースの1種あるいはこれらの混合物から選択され、全身作用を目的とした医薬品1モルに対して、吸収制御剤として、1~3モル以内の配合量である事を特徴とする特許請求の範囲第1項記載の鼻くう、副鼻くう投与用製剤。

(4) 賦形剤が室温以下にて固形状を呈し、体温にて溶解する形態を有する物質である事を特徴とする特許請求の範囲第1項記載の鼻くう、副鼻くう投与用製剤。

(5) 賦形剤がマクロゴール、グリセロゼラチンカカオ脂から選択される事を特徴とする特許請求の範囲第1、4項記載の鼻くう、副鼻くう投与用製剤。

(6) 全身作用を目的とした医薬品が吸収制御剤と賦形剤と共に体温にて溶解する固形剤形態を有するよう一回分量づづ調製されており、該粗成物を、特定の注入容器等により、鼻くう、副鼻くうに注入投与する事を特徴とする、鼻くう、副鼻く

う投与用製剤の使用方法。

(7) 上下、左右対称の円柱状を有し円柱上下先端1が半球状を呈し、さらに円錐様に円柱先端部内径2に対して円柱中央部内径3が小さくなるよう円柱側面が傾斜的形状を呈す、鼻くう、副鼻くう投与用固形剤。

(8) ピストン4とシリンダー5よりなりシリンダー先端6が解放しており、使用時ピストン4を引き、シリンダー先端6解放部から鼻くう、副鼻くう投与用固形剤をつめ、鼻くう内でピストン4を押す事により、鼻くう内に薬剤を注入する方式である、先端解放形ピストン式注射器構造を有する鼻くう、副鼻くう投与用固形剤注入用器具。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

鼻くう、副鼻くう投与用製剤及びその使用方法並びにその形状及び使用器具に係るものである。

#### (従来技術)

鼻くう、副鼻くう投与用製剤としては、もっぱら、鼻くう、副鼻くう内の治療用、呼吸器治療用

として液剤、微粉剤が使用されている。最近に至り全身作用を目的として、微粉剤を噴出器で鼻くう、副鼻くう内に吹付けるホルモン剤の研究（特開昭60-28923号、特開昭60-32714号）が存在する。

#### (従来技術の問題点及び発明の目的)

鼻くう内の局所治療、呼吸器治療を目的として液剤、粉剤の形での薬剤の鼻くう投与は一般に行われている。しかしこれらは薬剤の局所投与を目的としたものであり、本発明とは目的を異にするものである。

本発明は全身作用を有する薬剤を固形剤の形で鼻くう内に投与するものである。鼻くう内への固形剤の投与にあっては、従来挿入方法が確立されておらず、使用後の異物感の問題、鼻くう内は比較的組織が敏感であるため局所組織の炎症発生の問題、吸覚喪失の危険性があると考えられ、開発されるに至っていない。しかも、全身作用を目的とした液剤、散剤を鼻くう投与した場合、従来の製剤形では気管、気管支内にも薬剤が散布される

危険性があり、作用も一過性である事から、経鼻投与方法にあっては、薬剤吸収を一定化させ、かつ長時間作用させるのは困難であると考えられていた。

本発明はこれらの諸問題を解決すべき各種試験を行った結果、室温にて固形状を有し体温にて経時に溶離化あるいは氣化する物質を賦形剤とした固形剤の場合、鼻くう内の水分により薬剤が溶解する固形剤に比較して、鼻粘膜刺激性が少なくしかも全身投与用薬剤の多量使用性、経時性にも勝れている事を見出した。

本発明は鼻くう内で薬剤が液化あるいは氣化するため、液剤を直接投与した場合と類似するが液剤の直接投与は呼吸器、耳管、口がいへの液剤露出の問題や、薬物の長時間作用性に欠けるばかりか、投与量の正確性に欠ける欠陥を有しております。本発明の目的とは全く異なるものである。

従って本発明の目的は鼻くう内への固形剤の投与挿入方法の確立と、製剤形を提供し、これによって従来の鼻くう投与用薬剤において課題とされ

て来た使用後の異物感、鼻くう内刺激性、長時間全身作用性の欠如における問題点を一気に解決する事にある。

#### (問題点を解決するための手段及び作用)

本発明によれば、上記の問題点は鼻くう投与用固形剤の主薬としては、刺激性のない抗生物質、ホルモン、呼吸器作用薬、循環器作用薬、精神薬から適当に選択する事ができ、これら主薬を吸収制御剤例えば、サイクロデキストリン、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等により、粗成形性による溶解持続加工を施した後、体温にて序々に溶解する賦形剤たとえばマクロゴール、グリセロゼラチン、カカオ脂等により、鼻くう適用に好適な形にした固形剤とその鼻くう注入用器具により上記目的は達成される。

主薬と吸収制御剤の粗成形性による持続加工は通常等モル以上で混合し包接法、凍結乾燥法、熱凝固法等常法により行われる。

この他、局所刺激除去剤として、プロカイン等

が利用可能である。成型剤としては、体液による溶解を目的としてゼラチン等も利用可能であるが局所刺激性をできるだけ避ける意味で通常は体温にて序々に溶解するマクロゴール、グリセロゼラチン等により成型される。本発明による固形剤の成型型は、挿入の便利性と、鼻くう内への固定性薬剤分量の調節から、単一使用の大きなものは球状割離付形態が好ましくその理想的な形態を以下図面に示した。又複数個使用の小さいものは一般的な顆粒状(米粒様)形態で使用時分量して使用する。本発明による固形剤の鼻くうへの注入器はビストン式注射器様なもので充分であるが、空気挿入式、吸込式等が利用可能である。

実際の投与にあたっては、第5図のような形態を示し、鼻くう内に薬剤を注入し、必要なら軽く息を吸込む事により、副鼻くう内に薬剤を移動させる方法により投与する。

#### (発明の効果)

本発明は全身作用薬の経鼻投与方法、それに好適な製剤形を提案するものである。肝分解性のあ

る薬剤、腸管分解性のある薬剤でも投与可能であり、しかも薬理活性を持続的にかつ使用安全性にも勝れた技術を提供するものである。

#### (実施例等)

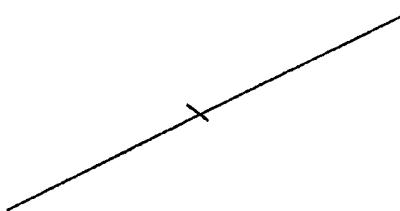
次に、製剤例、薬効確認試験例、使用例に関して本発明を更に詳細に説明する。

#### 製剤例1

インターフェロン (2×10 IU)
サイクロデキストリン50mg
マクロゴール基剤 適量

全量 100mg

インターフェロンをサイクロデキストリンに吸着させた粗成物をマクロゴールに分散させ常法により固形剤を製造する。



#### 製剤例2

3オキシゲルミルプロピオン酸 10mg
カカオ脂基剤 適量

全量 100mg

上記の処方にて基剤中に3-オキシゲルミルプロピオン酸を分散させ、常法により、固形剤を製造する。

#### 製剤例3

セファロスボリン 50mg
グリセロゼラチン基剤 適量

全量 100mg

上記の処方にて基剤中にセファロスボリンを分散させ、常法により、固形剤を製造する。

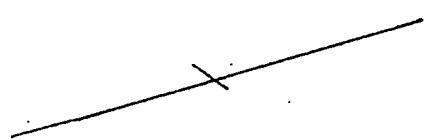
#### 製剤例4

ニトログリセリン乳糖10倍散 40mg
グリセロゼラチン基剤 適量

全量 100mg

#### 実験例

体重340±10gの雄性ウィスター系ラットを実験動物とし、麻酔下、実施例4の処方で1/4量の大きさにカットした固形剤、ニトログリセリンとして1mgをガラス棒を使用して鼻くう内に挿入し、経時的に尾部を切断して血液を0.8ml/回採取しPeter S K Yap等の方法(J. Pharm. Soc 67. 584 (1978))により血漿0.2mlに硝酸銀を10μl添加して、n-ヘキサン0.2mlで6回抽出し抽出液を留去し、内部標準物質として硝酸イソソルビトールを4μg/4μl添加し、その2~3μlをガスクロマトグラフィーにかけ検量線からニトログリセリンの血中濃度を定量した。投与3分後に15μg/mlに達し、以後時間経過



と共に序々に減少し投与1時間30分経過後の値は $3\mu\text{g}/\text{mL}$ を示しその後は急激に減少した。

ニトログリセリンのスプレー剤、舌下錠の作用時間が極めて短時間である事から有効性が高い事が判明した。

#### 使用例

製剤例1～4による製剤を使用して、鼻内、異物感、刺激感、鼻痒感、臭覚異常、喉の乾燥感、耳閉鎖感、頭痛感について、ボランティア10人を対象に調査したところ、1～2の製剤においては異常を訴える者はいなく、3の製剤にあっては半数以上に異物感、喉の乾燥感が発生したが軽度であった。4の製剤にあっては全例に鼻痒感が発生したが、時間経過と共に改善した。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の鼻くう、副鼻くう投与用固体剤の形状の実施の一例を示す斜視図、第2図は第1図固体剤形状の側面、上面図である。

第3図は、第1図と同様本発明の鼻くう、副鼻

くう投与用固体剤の形状の実施の一例を示す斜視図。

第4図は第2図固体剤形状の側面、上面図である。

第5図は本発明による固体剤の投与器具を使用しての使用状態図である。

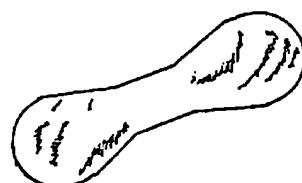
第6図は本発明による固体剤の投与器具実施の一例の断面図であり、第7図は第6図と同様本発明による固体剤の投与器具実施の一例の断面図である。

1～固体剤上下先端部、2～固体剤上下先端部内径、3～固体剤中央部内径、4～固体剤の投与器具ピストン部分、5～固体剤の投与器シリンダ部分、6～シリンダー先端、7～固体剤挿入部8～ピストン先端

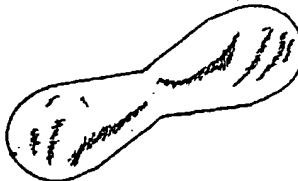
特許出願人

株式会社 三和化学研究所

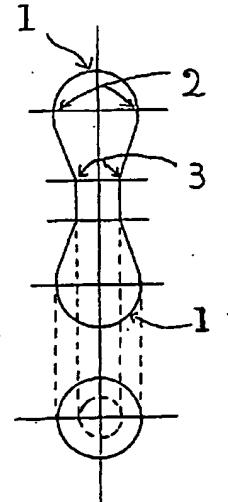
第1図



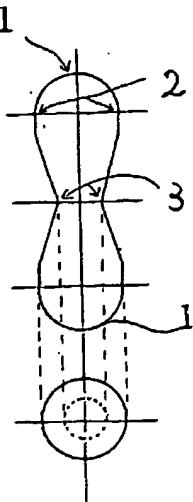
第3図



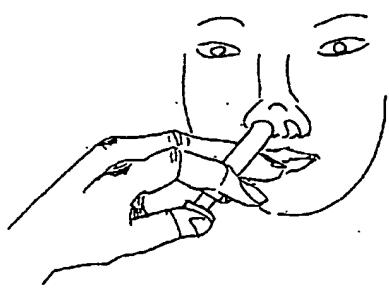
第2図



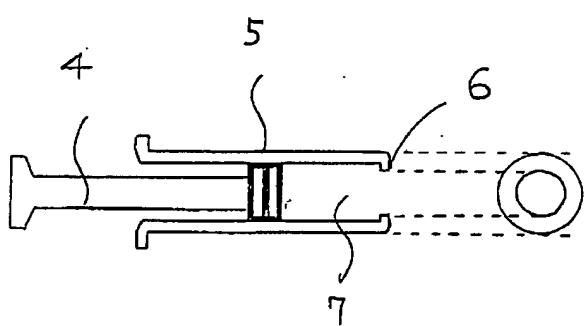
第4図



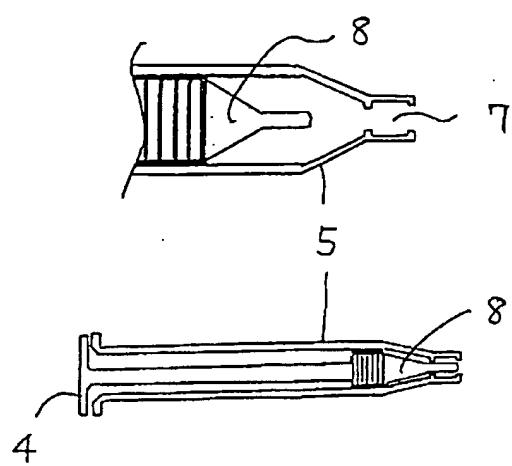
第5図



第6図



第7図



【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成7年(1995)12月5日

【公開番号】特開平1-117825

【公開日】平成1年(1989)5月10日

【年通号数】公開特許公報1-1179

【出願番号】特願昭62-272595

【国際特許分類第6版】

A61K	9/22	U 9455-4C
A61J	3/08	Z 7344-4C
A61K	47/38	C 7433-4C
	47/40	C 7433-4C

## 手続補正書

平成6年10月28日

特許庁長官致

1. 事件の表示 昭和62年特許第272595号

2. 発明の名称 鼻くう投与用製剤及びその投与用装置

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
 名古屋市東区東外堀町35番地  
 株式会社三和化学生産所  
 代表者 谷本 嘉二

4. 代理人

〒101  
 東京都千代田区神田淡路町1丁目15番17号  
 お茶の水アースビル3階  
 (8988)弁理士 田 中 雄 雄  
 電話 東京03(3258)5056

5. 補正により増加する発明の数 0.

6. 補正の対象 明細書全文及び図面

7. 補正の内容

- (1) 本願明細書を別紙の通り全文修正します。  
 (2) 本願図面の全図を別紙のとおり修正します。

8. 添付書類目録

- (1) 補正明細書 1通  
 (2) 補正図面 1通

方 式  
布 置明細書  
 1. 発明の名称 鼻くう投与用製剤及びその投与用装置  
 2. 特許請求の範囲

(1) 全身作用を目的とした医薬品と吸引制御剤局所刺激除去剤と賦形剤からなる固形剤形態を有し、鼻くう内で賦形剤が溶解することにより鼻くう粘膜より薬剤が吸収され、全身作用を呈するよう調整された鼻くう投与用製剤。

(2) 全身作用を目的とした医薬品が、インシュリン、カルシトニン、インターフェロン、セラチオペプチダーゼ等のペプチド系物質、あるいはニトログリセリン、クロニジン、ニフェジピン等の循環器系作用物質、あるいはジアゼパム、ニトラゼパム等の精神神経作用薬、あるいはエビネフィリンイソプロテノール、アミノフィリン等の呼吸器系作用薬、あるいはベニシリン、セファロスボリン系抗生物質であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の鼻くう投与用製剤。

(3) 吸引制御剤がサイクロデキストリン、乳酸カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースの1種あるいはこれらの混合物から選択され、全身作用を目的とした医薬品1モルに対して、吸引制御剤として、1~3モル以内の配合量であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の鼻くう投与用製剤。

(4) 賦形剤が更迭以下にて固形状を呈し、体温にて溶解する形態を有する物質であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の鼻くう投与用製剤。

(5) 賦形剤がマクロゴール、グリセロゼラチン、カカオ脂から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第1項もしくは第4項に記載の鼻くう投与用製剤。

(6) 全身作用を目的とした医薬品と吸引制御剤局所刺激除去剤と賦形剤からなる固形剤形態を有し、鼻くう内で賦形剤が溶解することにより鼻くう粘膜より薬剤が吸収され、全身作用を呈するよう調整され、両端が半球状をした円柱状に成形され、該円柱状の長手方向中央部分を細胞膜となし、前記半球状部と細胞膜との間を中央部分側を細くしたテーパ部を介して連続させてなる鼻くう投与用固形製剤。

(7) シリンダーと該シリンダー内に挿入され、操作輪を該シリンダーの基部

鼻に突出させたピストンとからなり、前記シリンダーの先端部に全身作用を目的とした医薬品と吸収制御剤の剝離除去部と医薬剤からなる固体剤を有し、鼻くう内で試験剤が溶解することにより鼻くう粘膜より薬剤が吸収され、全身作用を呈するよう発生された鼻くう投与用製剤を、ピストンにより押出自在に収容する固体剤容器を備えてなる鼻くう投与用製剤投与装置。  
(8) シリンダーの先端には、鼻くう、副鼻くう投与用固体剤の一端もしくは全部を抜け止めして嵌め合わせた固体剤結合部をシリンダー軸方向に遮断開口して備え、ピストンの先端に、該ピストンの押し込みにより前記固体剤結合部を貫通して内部の固体剤を押し出す突起部を一体に備えてなる請求の範囲第7項に記載の鼻くう投与用製剤投与装置。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は鼻くう(副鼻くうを含む、以下同じ)に投与して薬剤を身体内に吸収させる鼻くう投与用製剤及びその投与装置に関するものである。

## (従来の技術)

鼻くう投与用製剤としては、もっぱら、鼻くう内の治療用、呼吸器治療用として液剤、微粉剤が使用されている。最近に至り全身作用を目的として、微粉剤を噴出器で鼻くう、副鼻くう内に吹付けるホルモン剤の研究(特開昭60-28923号、特開昭60-32714号)が存在する。

## (従来技術の問題点及び発明の目的)

鼻くう内の局所治療、呼吸器治療を目的として液剤、粉剤の形での薬剤の鼻くう投与は一般に行われている。しかしこれらは薬剤の局所投与を目的としたものであり、本発明とは目的を異にするものである。

本発明は全身作用を有する薬剤を固体剤の形で鼻くう内に投与するものである。鼻くう内への固体剤の投与にあっては、従来挿入方法が確立されておらず、使用後の異物感の問題、鼻くう内は比較的の組織が敏感であるため、局所組織の炎症発生の問題、嗅覚喪失の危険性があると考えられ、避免されるに至っていない。しかも、全身作用を目的とした液剤、粉剤を鼻くう投与した場合、従来の製剤では気管、気管支内にも薬剤が散布される危険性があり、作用も一過

性であることから、經鼻投与方法にあっては、薬剤吸収を一定化させ、かつ、民間時間作用させるのは困難であると考えられていた。

本発明は、これらの問題を解決すべき各回検討を行った結果、室温にて固形状を有し、体温にて経時的に液化あるいは気化する物質を試験剤とした固形剤の場合、鼻くう内の水分により薬剤が溶解する固体剤に比較して、鼻粘膜刺激性が少なく、しかも全身投与用薬剤の多量使用性、経時性にも耐えていることを見出した。

本発明は鼻くう内で薬剤が液化あるいは気化するため、液剤を直接投与した場合と類似するが、液剤の投与は呼吸器、耳管、口がいへの液剤露出の問題や、薬物の持続作用性に欠けるばかりか、投与量の正確性に欠ける欠陥を有しており、本発明の目的とは全く異なるものである。

従って本発明の目的は、鼻くう内への固形剤の投与挿入方法の確立と、製剤を提供し、これによって従来の鼻くう投与用製剤において課題とされてきた使用後の異物感、鼻くう内刺激性、長時間全身作用性の欠如における問題点を一気に解決することにある。

## (問題を解決するための手段及び作用)

本発明によれば、上記の問題点は鼻くう投与用固体剤の主張としては、刺激性のない生物質、ホルモン、呼吸器作用薬、循環器作用薬、精神薬から適当に選択することができ、更に具体的にはインシュリン、カルシトニン、インターフェロン、セラチオペチダーゼ等のペプチド系物質、あるいはニトログリセリン、クロニジン、ニフェジピン等の循環器系作用物質、あるいはジアゼパム、ニトラゼパム等の精神神経作用薬、あるいはエビネフィリンイソプロテレノール、アミノフィリン等の呼吸器系作用薬、あるいはベニシリン、セファロスボリン系抗生物質がある。これら主張を吸収制御剤、例えばサイクロデキストリン、乳酸、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース等により、組成変性による溶解抑制加工を施した後、体温にて徐々に溶解する試験剤、例えばマクロゴール、グリセロゼラチン、カカオ脂等により、鼻くう適用に好適な形にした固体剤と、その鼻くう注入用器具により上記目的を達成される。

説明する。

## 製剤例1

インターフェロン(2×10<sup>6</sup> IU)

サイクロデキストリン 50 mg

マクロゴール基剤 適量

全量 100 mg

インターフェロンをサイクロデキストリンに吸収させた組成物をマクロゴールに分散させた常法により固体剤を製造する。

## 製剤例2

3-オキシゲルミルプロピオン酸 10 mg

カカオ脂基剤 適量

全量 100 mg

上記の外方にて基剤中に3-オキシゲルミルプロピオン酸を分散させ、常法により、固体剤を製造する。

## 製剤例3

セファロスボリン 50 mg

グリセロゼラチン基剤 適量

全量 100 mg

上記外方にて基剤中にセファロスボリンを分散させ、常法により、固体剤を製造する。

## 製剤例4

ニトログリセリン乳糖10倍散 40 mg

グリセロゼラチン基剤 適量

全量 100 mg

主張と吸収制御剤の組成変性による持続加工は、通常等モル以上で混合し、包接法、凍結乾燥法、熱滅菌法等常法により行われる。

この他、局所剝離除去剤として、プロカイン等が利用可能である。成形剤としては、体液による溶解を目的としてゼラチン等も利用可能であるが、局所刺激性をできるだけ避ける意味で通常は体温にて徐々に溶解するマクロゴール、グリセロゼラチン等により成型される。

本発明による固体剤の形状は、両端が半球状をした円柱状に成形され、複円柱状の長手方向中央部分を細径部となし、前記半球状部と細径部との間を中央部分側を細くしたテープ部を介して連続させた形状とすることが好ましく、この場合、両端が半球形であるため、鼻くう粘膜を傷つけず、また円筒形であるため、軽がりにくく、このため鼻くう内に溜まり易い。

また、投与用器具としては、シリンダーと該シリンダー内に挿入され、操作部を該シリンダーの基端側に突出させたピストンとからなり、前記シリンダーの先端部に鼻くう投与用製剤を、ピストンにより押出自在に収容する製剤収容部を備えたものを使用することができる。この場合、シリンダー先端部内に固体剤を底め込んでおき、鼻くう内までシリンダー先端を挿入し、ピストンを押し込むことにより、固体剤を鼻くう内に落し込むことができる。

尚、シリンダーの先端には、鼻くう、副鼻くう投与用固体剤の一端もしくは全部を抜け止めして嵌め合わせた固体剤結合部をシリンダー軸方向に遮断開口して備え、ピストンの先端に、該ピストンの押し込みにより前記固体剤結合部を貫通して内部の固体剤を押し出す突起部を一体に備えたものとすることが好ましく、この場合には鼻くう内への投与がより正確に行い得ることとなる。

## (発明の効果)

本発明の製剤及び投与用器具によれば、肝分解性のある薬剤、腸管分解性のある薬剤でも投与可能であり、しかも薬理活性を掩蔽的に、かつ使用安全性にも優れ、かつ投与が適格になされる。

## (実施例等)

次に、製剤例、要効率試験例、使用例その他のに関して本発明を更に詳細に

## 製剤例5

モチリン（ヒトモチリン、13-ロイモチリン等の誘導体）5mgを含む溶液5mlにポリオキシエチレンラウリルエール25mg及びヒト血清アルブミン1000mgを添加し、乾燥粉末を得た。該乾燥粉末をグリセロゼラチン基剤を用いて、鼻用坐剤とした（製剤50mg中モチリン1mg含有）。

## 製剤形状例

図形製剤の形状は、例えば第1図～第3図に示す物を使用する。これは全体が細長の円筒状に成形され、両端に半球状部1、1を有し、中央部分に細円筒状の細径部2が成形され、その細円筒部2に半球状部1、1との間は中央部分側が白いテープ部3、3となっている。

この他、第4図～第6図に示すものでもよく、この場合は中央部分に短い細径部2を有し、その両側に両端の半球状部1、1に向けて鉛錠のテープ部3、3が形成されている。

## 投与装置例

投与装置としては、第7図に示すようにシリンドー10に、その基底部に操作部11aを突出させたピストン11を出入自在に挿入し、シリンドー10の先端部の開口12の内側を図形製剤収容部13としたものが使用できる。

また、第8図に示すシリンドー10の先端に細径部14を設け、その簡部の両端内面に内向きの小フランジ15、15を備え、その小フランジ間に図形製剤の端部が嵌合される製剤収容部13とし、かつ、ピストン11には先端に前記箇部14内を貫通する突起16を一定に備えたものであつてもよい。

これらの装置の使用は、製剤収容部に図形製剤を嵌め込み、第10図に示すようにシリンドー10を鼻孔内に挿入し、先端の製剤が鼻くう位置に達した状態でピストン11を押すとともに、必要に応じて少く空気を吸うことにより製剤が鼻くう内に押し出されて溶まる。

## 実験例

体重340±10gの雄性ウイスター系ラットを実験動物とし、麻酔下、実験例4の方法で1/4量の大きさにカットした図形製剤、ニトログリセリンとして1mgをガラス棒を使用して鼻くう内に挿入し、経時に尾部を切断して血漿0.8ml/回採取しPeter S K Yap等の方法（J. Pharm. Soc 67, 584 (1978)により血漿0.2mlに硝酸銀を1.0μl添加して、n-ヘキサン0.2mlで6回抽出し、抽出液を留去し、内部標準物質として硝酸イソソルビトールを4μg/4μl添加し、その2~3μlをガスクロマトグラフィーにかけ、検量線からニトログリセリンの血中濃度を定量した。投与3分後に1.5μg/mlに達し、以後時間経過とともに徐々に減少し、投与1時間30分経過後の値は3μg/mlを示し、その後は急速に減少した。

ニトログリセリンのスプレー剤、舌下錠の作用時間が極めて短時間であることから、有効性が高いことが判明した。

## 使用例

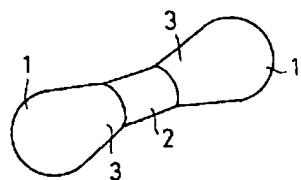
製剤例1～4による製剤を使用して、鼻内、異物感、刺激感、鼻閉感、嗅覚異常、喉の乾燥感、耳閉塞感、頭痛感について、ボランティア10人を対象に調査したところ、製剤例1～2の製剤においては異常を訴える者はいなく、製剤例3の製剤にあっては半数以上に異物感、喉の乾燥感が発生したが程度であった。製剤例4の製剤にあっては全例に鼻閉感が発生したが、時間経過とともに改善した。

## 4. 図面の簡単な説明

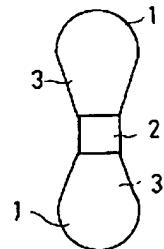
図面は本発明の実施例を示すもので、第1図は製剤形状の一例の斜視図、第2図は同平面図、第3図は同正面図、第4図は製剤形状の他の例の斜視図、第5図は同平面図、第6図は同正面図、第7図は投与装置の一例の断面図、第8図は投与装置の他の例の断面図、第9図は同部分拡大断面図、第10図は投与装置の使用状態の斜視図である。

1……半球状部、2……細径部、3……テープ部、10……シリンドー、  
11……ピストン、11a……操作部、12……開口、13……製剤収容部、  
14……箇部、15……小フランジ、16……突起。

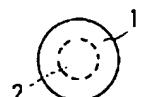
第1図



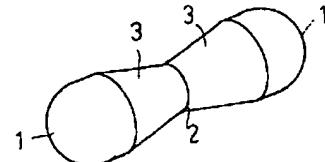
第2図



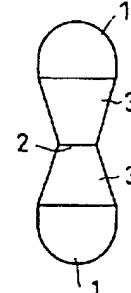
第3図



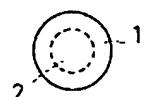
第4図



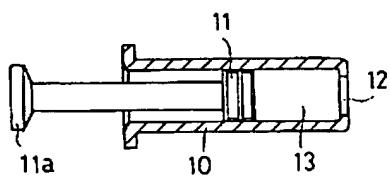
第5図



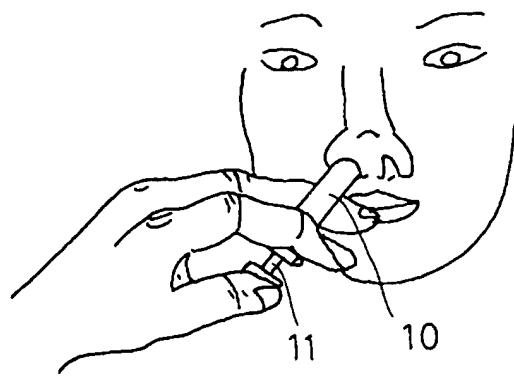
第6図



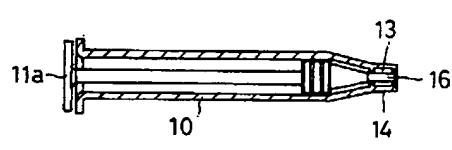
第7図



第10図



第8図



第9図

